UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 N° 1

MEGACARYOCYTOSES MALIGNES

à propos de 2 observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1964

par

BAQUÉ, Jean-Paul

Membres du Jury :
- MM. GADRAT, *Président*
- LAPORTE J., MONNIER, DELAUDE — *Assesseurs*
- LE TALLEC, *Suppléant*

LES IMPRESSIONS OFFTYP
11, rue Saint-Papoul
TOULOUSE
1964

MEGACARYOCYTOSES MALIGNES

à propos de 2 observations

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0124

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ANNÉE 1964 N° 1

MEGACARYOCYTOSES MALIGNES

à propos de 2 observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1964

par

BAQUÉ, Jean-Paul

Membres du Jury :
- MM. GADRAT, *Président*
- LAPORTE J., MONNIER, *Assesseurs*
- DELAUDE
- LE TALLEC, *Suppléant*

LES IMPRESSIONS OFFTYP
11, rue Saint-Papoul
TOULOUSE
1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . M. BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Medicale.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale.		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .		BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires.		LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL
Clinique médicale de 1re enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale.		GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique.		CADENAT (H.)
Clinique ophtalmologique. . .		CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . .		CALVET
Clinique rhumatologique . .		RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres.		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie.		N...
Anatomie appliquée.		POULHES
Anatomie pathologique. . . .		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Chimie biologique.		VALDIGUIE
Electro-Radiologie.		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY (J.)
Histologie.		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Médecine Légale et du Travail.		PLANQUES
Médecine Sociale.		N...
Parasitologie.		BOUISSET
Pathologie chirurgicale . . .		DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . .		SENDRAIL
Physico-Chimie.		AUVERGNAT
Physiologie.		LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
Physique biologique et médicale.		N...
Propédeutique médicale. . . .		LAPORTE (J.)
Thérapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M.	COULOUMA
Bactériologie.	Mme	ENJALBERT
Biochimie médicale	MM.	DOUSTE-BLAZY
Médecine générale		MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie. . . .		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Pathologie chirurgicale		LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et embryologie . .	MM.	PLANEL
Ophtalmologie		DEODATTI
Parasitologie.		RUFFIE (J.)
Physiologie.		MONTASTRUC
Physique médicale		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . .		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Chirurgie générale		GEDEON
Électro-radiologie		PONS
Hématologie		DUCOS
Histologie et embryologie . .		GUILHEM (A.)
Pathologie expérimentale . .		GLEIZES
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	MM.	RIBAUT
		CALAZEL
		RASCOL
		LE TALLEC
		RIBET
Chirurgie générale		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
	MM.	SARRAZIN
		GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neuro-chirurgie		ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie . .		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie		BEC
Pneumo-phtisiologie		DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	THOMAS
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie .	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . .		BLANC
Matière Médicale.		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmaco-dynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique.		STANISLAS
Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	MM.	ROQUES
Pharmacie.		COUTURIER
Sciences Naturelles.	Mme	CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques.		PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M.	BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal.	M.	ROCHE
Secrétaire	M.	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

En témoignage de ma gratitude et de mon affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.
Expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique médicale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESEUR DELAUDE

Professeur agrégé de Pneumo-phtysiologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LETALLEC

Professeur agrégé de Médecine générale

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font de juger notre Thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GELIN

Qui nous a dirigé pour l'élaboration de ce travail et qui nous a guidé au cours de nos études.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

PLAN

I. — Introduction.

II. — Observations.

Observation n° 1 :

— Commentaire.

Observation n° 2 :

— Commentaire.

III. — Les données de la littérature.

IV. — Visage et place nosologique de la mégacaryocytose maligne.

1. *Problème des critères :*
   — critères cliniques ;
   — critères hématologiques ;
   — critères anatomiques.
2. *Problème des frontières.*
   (Schéma Wassermann)
3. *Problème du mégacaryocyte.*

V. — Résumé et Conclusion.

INTRODUCTION

Les proliférations ordonnées ou anarchiques, isolées ou globales des organes hématopoïétiques n'ont pas fini d'intriguer les cliniciens, de stimuler les chercheurs. Dans le cadre très vaste — et par là même assez imprécis — des syndromes myéloprolifèrants, les leucémies occupent, bien entendu, la première place. Cependant, l'existence même de trois lignées médullaires a naturellement incité les hématologistes, en particulier à la suite des premières publications de Dr Guglielmo, à postuler l'existence de proliférations malignes intéressant les lignées rouge et plaquettaire. Actuellement, l'existence d'une erythrémie aiguë (maladie de Dr Guglielmo vraie) est universellement acceptée, encore que certaines modalités évolutives et certaines parentés fassent toujours l'objet de controverses. Il n'en est pas de même pour les proliférations mégacaryocytaires, ou mégacaryocytoses malignes.

Nous ne pouvons accepter les termes de leucémie à mégacaryocytes ni de leucémie à plaquettes, car le vocable de leucémie est réservé à une prolifération anormale des globules blancs ou de leurs précurseurs ; le terme, utilisé aux Etats-Unis, de myélose mégacaryocytaire prête à confusion avec la myélofibrose, si bien

décrite il y a 24 ans sous le nom de myélose aleucémique mégacaryocytaire. Enfin, le terme de mégacaryocythémie doit également être écarte, car il signifie la présence dans le sang circulant de mégacaryocytes, ce qui n'a été constaté qu'une seule fois au cours de l'affection qui nous intéresse.

Quelle que soit la terminologie adoptée, nous pensons que la présentation de documents personnels pourra enrichir un dossier encore bien maigre et qu'une brève confrontation de ces faits avec des observations plus anciennes permettra de faire le point des certitudes et la part des hypothèses.

OBSERVATIONS DU DOCTEUR GELIN

Observation n° 1

(Mt Sinaï Hospital nr. 572 195)

Za... Morris, chef d'orchestre, âgé de 62 ans, est hospitalisé au mois de juin 1947 pour leucémie myéloïde probable. Son passé pathologique connu n'est vieux que de quelques années. C'est, en effet, en 1943 que cet homme a, pour la première fois, consulté pour une hémorragie persistante après avulsion dentaire. Les examens hématologiques ont à cette époque révélé l'existence d'une maladie de Vaquez et le malade a été soumis à une irradiation totale couronnée de succès. Trois ans plus tard, en janvier 1947, il consulte à nouveau, mais pour une raison inverse ; il est, en effet, pâle et asthénié. Le syndrome anémique clinique est confirmé par le laboratoire qui note un abaissement notable du taux de l'hémoglobine (68 %) accompagné d'une hyperleucocytose nette (15 500 éléments blancs) avec formule légèrement déviée vers la gauche. A cette époque l'on port e le diagnostic d'anémie myélofibrotique post-globulique. Cependant, de janvier à juin 1947, l'état du malade s'aggrave et le taux des leucocytes s'élève progressivement jusqu'aux alentours de 30 000/mm^3. En outre, au mois de mai, il ressent une douleur assez vive

dans l'hypocondre gauche et, un mois plus tard, se résoud à l'hospitalisation.

A l'entrée ; malade de 62 ans présentant un état général médiocre et une pâleur marquée des téguments avec décoloration des conjonctives. Le foie déborde de 1 à 2 travers de doigt le rebord chondro-costal. La rate est très volumineuse, débordant d'au moins 4 travers de doigt le rebord costal ; sa consistance est ferme, presque dure. Il n'existe pas d'adénomégalie appréciable à l'examen clinique. A l'auscultation du cœur, souffle systolique rude de la pointe. L'examen du fond d'œil montre une diminution de calibre et un aspect quelque peu tortueux des artères rétiniennes.

L'hémogramme à l'entrée s'établit comme suit :

— hémoglobine 10,7 gm %, globules rouges 4 090 000, globules blancs 23 400 (poly 63, myélocytes 16, myéloblastes 4, lymphocytes 14, monocytes 3). Plaquettes 170 000.

Le myélogramme donne lieu au compte rendu suivant :

« Moelle hypocellulaire. Augmentation du pourcentage des éléments granuleux. Quelques mégacaryocytes. Bien que l'aspect général de la moelle n'autorise pas à porter un diagnostic ferme, il est assez compatible avec une maladie de Vaquez à la phase d'épuisement médullaire. »

L'on pratique alors une biopsie osseuse, dont voici le compte rendu histologique :

« Les fragments examinés sont extraordinairement riches en mégacaryocytes. Par ailleurs l'on note une diminution du nombre des éléments rouges et une certaine augmentation des éléments granuleux, en parti-

culier des polynucléaires. Sur le spécimen présenté il est impossible de parler ni de leucémie ni d'ostéosclérose (Dr A. Bernheim). »

Le malade est alors traité par des transfusions et une thérapeutique symptômatique. Lorsqu'il quitte l'hôpital, son état s'est légèrement amélioré.

Un mois après sa sortie, il est réhospitalisé d'urgence, car la situation s'est terriblement aggravée dans l'intervalle. A l'entrée, le malade est d'une pâleur cireuse, la fièvre s'allume chaque jour, le foie dépasse maintenant de plus de 3 travers de doigt le rebord costal. Quant à la rate, elle descend plus bas que la ligne bi-iliaque. Enfin, quelques ganglions, de la taille d'un haricot, sont perçus dans les aires cervicale et inguinale.

L'hémogramme est assez comparable aux précédents, avec cependant une exagération de la leucocytose. Hémoglobine 10,6 gm %, globules rouges 4 800 000, globules blancs 46 000 (poly 79, myélocytes 15, promyélocytes 2. myéloblastes 3, lymphocytes 1). Plaquettes 200 000.

L'étude complète de la coagulation ne révèle aucune anomalie.

Le malade reçoit alors de nombreuses transfusions qui améliorent indiscutablement son anémie et son asthénie. Cependant, il se plaint toujours de douleurs dans la fosse iliaque gauche, douleurs que l'on attribue à la grosse rate et à une probable périsplénite. L'on envisage soit la splénectomie soit la ligature de l'artère splénique, mais les chirurgiens estiment que l'état du malade est trop précaire pour tenter une quelconque intervention. L'on se rabat alors sur la radiothérapie splénique (une dose totale de 1 100 r est administrée, en 9 séances quotidiennes). La rate diminue nettement de volume. A la fin des séances d'irradiation elle ne déborde

plus que de 2 travers de doigt le rebord costal. En même temps, la température revient à la normale ; sortie de l'hôpital en octobre.

Le malade est réhospitalisé trois semaines plus tard dans un état très grave. A l'entrée malade grabataire, hyperthermique, secoué par des quintes de toux sèche. Le foie et surtout la rate sont derechef énormes. Il existe une adénomégalie généralisée mais non volumineuse. L'on note une pneumonie franche du lobe inférieur droit.

L'hémogramme témoigne de la profondeur de l'atteinte. Hémoglobine 8,7 gm %, globules rouges 2 800 000, globules blancs 65 000 (poly 89, promyélocytes 1, myélocytes 2, myéloblastes 4,, lymphocytes 1).

En dépit des transfusions larges et des antibiotiques l'état du malade s'aggrave d'heure en heure et le décès survient dans le coma au deuxième jour de cette troisième hospitalisation.
21 heures après la mort (autopsie complète sauf la tête).

L'autopsie (protocole nr. 13.831) est pratiquée

1. L'examen macroscopique montre que le foie est très augmenté de volume (2 500 gm), de consistance plutôt molle. Sur la surface, au travers de la capsule, l'on remarque un nodule blanchâtre de 3 mm de diamètre. Des sections en séries de la glande montrent la présence d'un certain nombre de nodules, tout à fait semblables, répartis sans ordre dans le parenchyme. La rate est absolument énorme, pesant plus de 4 kg. De consistance ferme, elle offre à la coupe un parenchyme rouge sombre sur lequel tranchent quelques nodules blanchâtres (qui ne sont pas des follicules de Malpighi) de petite taille, ne dépassant jamais 2 mm de diamètre. Aucun infarctus,

ancien ou récent, n'apparaît à l'examen macroscopique. Les ganglions lymphatiques auxillaires, inguinaux, périaortiques et mésentériques sont d'aspect normal ; à noter deux ganglions de 1 cm de diamètre au niveau du hile splénique. Les os retiennent spécialement l'attention. La moelle du sternum et des corps vertébraux est de teinte rose pâle, parfois grisâtre. L'on note de minuscules zones de tissu gris jaunâtre entre les trabécules. La corticalité est normale. Ces aspect est encore plus net sur la section longitudinale du fémur, où les nodules sont vraiment nombreux, brillants, homogènes, de consistance plus ferme que le tissu médullaire environnant, pouvant atteindre 1 cm de diamètre. Les reins sont de taille normale. Plusieurs nodules blanchâtres de 1 mm de diamètre sont visibles à leur surface. A la coupe l'on note la présence d'un nodule, de la taille d'une tête d'épingle, dans l'une des pyramides médullaires. Les poumons montrent surtout la présence d'un processus pneumonique aigu du lobe inférieur droit. Par ailleurs, quelques petites nodules blanchâtres sont visibles sur la plèvre.

2. L'examen microscopique donne lieu au compte rendu suivant. *Os :* Par endroits quelques ébauches de myélofibrose. Mais le processus est vraiment minime et l'on ne peut parler ni d'ostéosclérose, ni même de fibrose vraie ; par-dessus tout l'on est frappé par le nombre considérable des mégacaryocytes normaux ou atypiques. Cette invasion mégacaryocytaire est accompagnée d'une indiscutable hyperplasie des éléments granuleux, surtout des plus jeunes (*fig.* 1). *Rate :* Disparition de l'architecture normale de la rate et en particulier, disparition totale des follicules de Malpighi. Intense métaplasie myéloïde à prédominance mégacaryocytaire. Dans

les sinus, comme dans les cordons pulpaires, pullulent mégacaryocytes et mégacaryoblastes parmi les éléments granuleux surtout immatures. Quelques normoblastes. De nombreuses figures de division sont notées au sein des mégacaryocytes et des cellules myéloïdes. Les nodules apparents à l'examen macroscopique sont bourrés de cellules myéloïdes, en particulier de mégacaryocytes typiques et atypiques de tout âge. Le foie voit son architecture profondément modifiée dans de nombreuses régions. Il existe une infiltration et un engorgement des espaces portes, mais aussi des veines centro-lobulaires par les cellules myéloïdes (mégacaryocytes et myéloblastes) qui envahissent également les sinusoïdes. Quant aux nodules, ils contiennent des mégacaryocytes et des mégacaryoblastes géants et atypiques, hyperchromatiques, multilobés, multinucléés, contenant des vacuoles, mais aussi des cellules leucosiques et des fibroblastes ; au niveau de ces nodules l'architecture normale du foie n'est plus reconnaissable. *Ganglions :* Même intense métaplasie myéloïde et mégacaryocytaire. *Poumons :* Nombreux mégacaryocytes dans les capillaires interalvéolaires. Les vaisseaux sont bourrés d'éléments myéloïdes. *Reins :* Eléments myéloïdes dans les vaisseaux sanguins. L'on note la présence de mégacaryocytes dans certains glomérules. Par ailleurs, les tubes contournés présentent des lésions granuleuses et un certain degré de vacuolisation. Un nodule cortical prélevé est absolument identique dans sa structure à ceux prélevés sur la rate et le foie.

En résumé, un homme de 62 ans, traité depuis 4 ans pour polyglobulie de Vaquez est hospitalisé pour pâleur et asthénie intense. A l'examen le fait saillant est l'existence d'une splénomégalie considérable. L'hémogramme met en évidence une anémie avec hyperleucocytose et

myélémie, le taux des plaquettes demeurant normal. En dépit du traitement l'anémie progresse et, à l'issue de son troisième séjour à l'hôpital, le malade décède dans le coma, cinq mois après sa première admission. L'autopsie montre une infiltration générale des os, de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques, des poumons et des reins par des foyers myéloïdes à nette prédominance mégacaryocytaire, le fait anatomique le plus saillant étant l'abondance extrême des mégacaryocytes typiques et atypiques groupés en nids dans tous ces organes, contrastant avec l'extrême discrétion de la fibrose médullaire.

Commentaires

Cette observation anatomo-clinique ne saurait entrer dans le cadre des leucose aiguës dont le visage est tout différent. En particulier l'immense majorité des leucoses aiguës s'accompagne d'une diminution extrême, pour ne pas dire d'une disparition totale, des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Par ailleurs, le taux normal des plaquettes de ce malade contraste avec la thrombocytopénie profonde constatée au cours des leucoses aiguës. Par certains côtés cette observation se rapproche du tableau de la leucémie myéloïde chronique, souvent accompagnée, pendant une bonne partie de son évolution, d'une hypermégacaryocytose médullaire avec thrombocythémie. Mais, d'une part, l'hyperleucocytose est généralement plus marquée (au-dessus de 100 000/mm^3), d'autre part, la note myéloïde est plus importante (les éléments jeunes étant au moins aussi nombreux que les polynucléaires). Enfin et surtout, toute leucémie myéloïde chronique se termine en leucose aiguë et l'on ne peut parler de transformation blastique lorsque l'hémogramme établi la veille du décès ne contient que 4 % de myélo-

blastes en regard de 89 % de polynucléaires et 6 % de formes intermédiaires. Le diagnostic différentiel le plus délicat est certes celui de la myélofibrose, d'autant plus que le malade avait deux bonnes raisons de développer une telle fibrose : une polyglobulie de Vaquez dont la myélofibrose est bien souvent une séquelle, et une irradiation totale de la moelle osseuse. Mais le degré de fibrose est dans ce cas trop minime pour imaginer que cette énorme hyperplasie mégacaryocytaire et myéloïde, envahissant tous les organes hémopoïétiques, y compris la moelle osseuse, puisse être la simple conséquence d'une fibrose médullaire aussi discrète. C'est pourquoi nous devons penser que les faits présentés ici peuvent figurer sous la rubrique des mégacaryocytoses malignes.

Observation n° 2
(Mt Sinaï Hospital nr. 123 013)

Go... Hervé, commerçant, âgé de 55 ans, est hospitalisé le 6 mars 1959 pour anémie aplastique probable.

Dans les antécédents personnels du malade l'on note surtout la survenue à l'âge de 27 ans, de douleurs rhumatismales étiquetées sciatique et traitées avec plus ou moins de bonheur par des médications antialgiques. En 1945 (alors âgé de 41 ans), il a été soumis à plusieurs séances de radiothérapie lombaire ; en 1948 et 1954 de nouvelles irradiations ont été effectuées, portant à 2 400 r la dose totale des rayons X. En 1958 et 1959 il commence à saigner des gencives et des narines, à présenter un syndrome purpurique et même du meloena. Des transfusions de sang et des hormones corticales sont alors administrées et en fin février un traitement par le méthyltestostérone (récemment recommandé dans le traitement

de la myélofibrose) est institué. Devant la persistance de syndrome hémorragique et l'aggravation manifeste de la situation, l'on décide le malade à entrer à l'hôpital.

A l'entrée, malade très asthénié, pâle, fébrile (la température oscillant autour de 38° C). De nombreuses taches pupuriques, ainsi que des ecchymoses aux points d'injections, sont notées. L'abdomen est assez balloné, si bien que l'on ne peut apercevoir ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Par ailleurs il n'existe aucune adénomégalie cliniquement appréciable. Le reste de l'examen clinique, mise à part une certaine obscurité des bases pulmonaires, est pratiquement normal. L'examen du fond de l'œil ne révèle alors ni hémorragies ni exsudats.

L'hémogramme à l'entrée donne les chiffres suivants : Hémoglobine 10 gm %, globules rouges 4 160 000, globules blancs 2 750 (poly 52, cellules « réticulaires » 2). Plaquettes 30 000.

Par ailleurs, le myélogramme s'établit comme suit :

— myéloblastes : 22,5 % ;
— myélocytes : 2,5 % ;
— métamyélocytes : 1,5 % ;
— polynucléaires : 24 % ;
— lymphocytes : 15,5 % ;
— cellules réticulaires : 3 % ;
— monocytes : 3 % ;
— mégaloblastes (?) : 1,5 % ;
— normoblastes : 25,5 %.

Dans l'ensemble la moelle apparaît pauvre. Le pourcentage des mégacaryocytes est relativement augmenté. Le fait saillant est une augmentation assez forte du taux des blastes et des cellules « réticulaires », de classement

difficile. Au sein des blastes il n'a pas été vu de corps d'Auer. Au vu de cette moelle le diagnostic le plus probable est celui d'anémie aplastique avec réaction de la lignée myéloïde. Cependant la possibilité d'une leucémie aiguë ne peut être écartée de façon absolue.

Au cours de l'hospitalisation, d'une durée d'un mois, le malade est subjectivement amélioré par les transfusions sanguines et le syndrome hémorragique semble s'apaiser. Mais l'hémogramme demeure inchangé.

Treize jours après sa sortie, le malade est rehospitalisé d'urgence pour seignement intarrissable des muqueuses nasales et buccales. A l'examen, syndrome purpurique étendu, avec taches réparties sur toute la face antérieure du tronc, jusqu'à l'omblic. Comme le malade se plaint de crampes très douloureuses et d'impotence des membres inférieurs, une consultation neurologique est demandée. Le neurologue conclut en ces termes : « Myosite sévère plutôt que névrite, intéressant les muscles des jambes et plus marquée à gauche. » Par ailleurs, l'examen du fond d'œil montre la présence d'une grande hémorragie rétinienne du côté temporal à droite. Mais les papilles sont normales.

L'hémogramme est pratiquement inchangé. Anémie, leucopénie (2 400 leucocytes) sans neutropénie (62 % de polynucléaires), surtout thrombocytopénie (58 000) avec présence de plaquettes anormales, en particulier géantes avec des formes bizarres et grimaçantes.

Le myélogramme fournit les chiffres suivants :

— Myéloblastes : 31,3 % ;
— Polynucléaires : 20,3 % ;
— Monocytes : 0,6 % ;
— Lymphocytes : 6,6 % ;

— Plasmocytes : 0,6 % ;
— Cellules réticulaires : 32,3 % ;
— Mégaloblastes (?) : 2 % ;
— Erythroblastes : 1,3 % ;
— Normoblastes : 4 %.

Le rapport éléments myéloïdes/éléments érythroïdes est de 15/1. La moelle semble plutôt pauvre. Les lignées mégacaryocytaires et rouges paraissent diminuées aux dépens des éléments réticulaires et myéloblastiques. Aspect général compatible avec le diagnostic de leucémie aiguë.

Par ailleurs, la recherche de cellule LE et celle de cryoglobuline sont également infructueuses.

Le 23 avril l'on administre une transfusion de plaquettes et trois jours plus tard les saignements s'arrêtent. Mais au bout de 5 jours ils reprennent avec une force accrue, des signes de lésion cérébrale en foyer apparaissent (parésie faciale gauche), puis le malade resent une douleur très vive et d'apparition brusque, dans le flanc gauche. Enfin, le 12 mai, le malade, artificiellement maintenu en vie par des transfusions continues, présente une hémorragie rectale très abondante de sang rutilant ; il sombre dans la léthargie, puis le coma et s'éteint le 13 mai.

L'autopsie (protocole nr. 18 448) est pratiquée 20 heures après le décès (autopsie complète sauf la tête).

1. Aspect macroscopique. Nombreuses pétéchies et ecchymoses dispersées sans ordre sur toute l'étendue des téguments. Le foie est très gros, pesant 2 800 gm. Le bord inférieur est émoussé et la capsule présente de multiples adhérences au diaphragme. Les tractus porteaux sont

saillants et contiennent des petites zones rouges, avec parfois un point grisâtre au centre. La rate est très volumineuse, pesant 1 250 gm. La capsule est assez irrégulière, épaissie par places et couverte de dépôts fibrineux. A la partie interne de la face postéro-inférieure l'on note la saillie d'un petit thrombus brun de 3 mm de diamètre. Il existe plusieurs dépressions, assez nettement délimitées, de la surface de la glande. Artères et veines spléniques semblent normales. A la coupe apparaissent de nombreuses hémorragies sous-capsulaires. Le reste du parenchyme est de teinte et d'aspect sensiblement normaux. Les os sont d'aspect normal ; cependant l'on note la présence, au sein de la moelle des corps vertébraux, du sternum et de la crête iliaque, de zones arrondies du diamètre de 1 cm, de couleur blanchâtre et de consistance molle. Les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume, en particulier au niveau du mésentere. A la coupe ils apparaissent de coloration rouge-brunâtre, avec une évidente destruction de l'architecture en certaines zones. Le cœur contient de nombreuses hémorragies, en particulier au niveau de l'oreillette droite et de la valvule mitrale. Les poumons sont plutôt petits. Leur surface présente de nombreuses pétéchies et quelques zones de fibrose. L'arbre trachéo-bronchique contient des débris muco-sanguinolents épais et visqueux. Les reins présentent de nombreux nobules jaunes de petite taille dans la zon corticale. Le tube digestif tout entier est encombré de sang rouge ou noir, mélangé dans le colon à des matières à demi-formées. L'œsophage est normal. Il existe un piqueté hémorragique généralisé de la muqueuse gastrique et aussi quelques ulcérations d'origine hémorragique. Une zone hémorragique arrondie de 1 cm de diamètre est nettement visible près du pylore. Le rectum présente lui aussi quelques érosions hémorragiques de la muqueuse.

2. Lésions histologiques. Les constatations les plus intéressantse sont faites au niveau des organes hémopoïétiques. La moelle osseuse est nettement hypercellulaire et ne montre aucune fibrose, encore que la réticulose soit évidente. Les cellules les plus nombreuses sont des cellules de grande taille de forme polygonale, à noyau ovalaire et riche en chromatine, nucléolé. De très nombreuses cellules géantes multinuclées (mégacaryocytes et mégacaryoblastes). Quelques normoblastes adultes. Très peu de polynucléaires adultes (*fig.* 5). La rate est remarquable tout d'abord par la diminution de la pulpe blanche et l'hyperplasie considérable de la pulpe rouge qui contient d'innombrables formes blastiques identiques à celles observées dans la moelle osseuse. Les cellules géantes se retrouvent aussi nombreuses que dans la moelle osseuse (*fig.* 6). Il y a d'asez nombreux normoblastes. Les ganglions lymphatiques montrent également une infiltration par ces deux types de cellules, blastes et mégacaryocytes. Le foie voit son architecture relativement conservée. Les sinusoïdes et les veines centrolobulaires sont littéralement bourrés de cellules semblables à celles rencontrées au niveau des organes hémopoïétiques. Des normoblastes sont également rencontrés. Les espaces portes semblent relativement moins envahis que les autres élément du lobule.

En résumé. Un homme de 55 ans, soumis depuis 15 ans à plusieurs irradiations lombaires pour douleurs rhumatismales présente depuis un an un syndrome hémorragique thrombocytopénique de plus en plus sévère. Le diagnostic d'anémie aplastique et celui de leucose aiguë sont sucessivement portés. La vérification anatomique montre l'existence d'une infiltration généralisée des organes hémopoïétiques et du foie par deux types de cellules, des cellules « blastiques » et des cellules

géantes présentant les caractères morphologiques et tinctoriaux des mégacaryocytes typiques et atypiques.

Commentaires

Notons tout d'abord que cette observation offre un bel exemple des défaillances de la ponction sternale en tant que méthode diagnostique. A deux reprises, la moelle osseuse aparaît plutôt pauvre et cet aspect crépusculaire fait pencher le diagnostic du côté de l'aplasie médullaire. A l'autopsie l'on se rend compte que non seulement la moelle n'est pas pauvre, mais bien au contraire hyperactive, bourrée de cellules. Tout cela est bien connu, mais l'on a parfois tendance à l'oublier et à affirmer l'insuffisance médullaire au seul examen du frottis sternal.

L'impression étant ainsi faussée au départ, le diagnostic d'aplasie médullaire progressive avec atteinte des trois lignées était d'autant plus probable que le malade avait été, à plusieurs reprises, soumis à des séances de radiothérapie. A la fin de l'évolution, la présence de blastes et de cellules « réticulaires », aussi bien dans le sang que dans la moelle, avait fait considérer comme plus probable le diagnostic de leucose aiguë, en dépit du pourcentage normal de polynucléaires du sang circulant (62 %).

Les constatations anatomiques sont du plus haut intérêt, car elles montrent l'existence d'une prolifération double, à la fois blastique et mégacaryocytaire. Le fait que dans les leucoses aiguës l'on observe de façon constante une neutropénie dans le sang périphérique et une absence de mégacaryocytes dans la moelle nous incite à penser qu'il s'agit ici de réticulose maligne à forte com-

posante mégacaryocytaire, en d'autres termes, d'une mégacaryocytose maligne couplée à une hyperplasie blastique ou réticulo-blastique. Il n'apparaît pas possible, précisément du fait de l'infidélité des frottis médullaires dans le cas présent, de savoir si le point de départ a été réticulaire ou, au contraire, mégacaryocytaire avec embrasement secondaire du tissu réticulaire.

LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La littérature consacrée à la mégacaryocytose semble, d'abord, assez impressionnante. En fait, dès que l'on soumet les documents présentés à une critique serrée, l'on voit ce dossier diminuer très rapidement de volume.

Il convient tout d'abord d'éliminer les cas de mégacaryocytose observés au cours de la myélofibrose. Cette affection aux noms multiples — l'un de nous en a compté plus de trente en 1954 — a fait l'objet d'un important travail par ANDREASEN. Bien qu'elle ait avec la mégacaryocytose maligne des rapports certains (nous en discuterons plus loin), elle en diffère notablement par l'importance et la qualité de la composante osseuse. C'est pourquoi sont écartées de la présente revue toutes les observations comportant myélofibrose ou ostéosclérose.

Ne peuvent nen plus être retenues les observations étiquetées mégacaryocytoses malignes, mais ne répondant pas aux critères. Ainsi ont été éliminés le cas de DUBINSKAIA (où la moelle était normale), le cas 2 de STENSTRŒM (rate normale), celui de LEVENE (rate normale), celui de MATTHEWS (leucémie myéloïde chronique), celui de Mc CABE et al. (leucémie myéloïde chronique ayant débuté sous les traits d'une thrombocythémie), ceux de MARCHAL et DUHAMEL (trois leucémies myéloïdes chroniques, une leucose myéloblastique aiguë, une myélofibrose post-

polyglobulique), enfin, celui de KOPAC (leucémie myéloïde en transformation blastique).

Les obseravtions de mégacaryocytose maligne très probable, mais sans contrôle anatomique publié, ne peuvent non plus être acceptées. Sous cette rubrique figurent les intéressantes observations de MALLARME, FAUVERT et NICOLO, LEBON et al., HEMMELER, et les cas 1 et 3 de STENSTRŒM.

Enfin, le cas de KLEMPERER, encore qu'instructif, a été publié de façon vraiment trop succincte (sans aucune indication chiffrée ni aucune description détaillée) pour pouvoir être inclus dans une revue critique de la littérature.

Nous sommes ainsi parvenus à un total de sept observations, dont il n'est pas inutile de rappeler les grands traits.

En 1931, von BOROS et KORENYI ont rapporté l'histoire d'une jeune femme de 24 ans, hospitalisée pour fièvre élevée, pâleur intense et amygdalite aiguë. A l'examen, le fait saillant est l'existence d'une hépatosplénomégalie marquée. L'hémogramme est le suivant : G.R. 1 200 000, G.B. 200 000, plaquettes 42 000. Surtout l'on est frappé par la présence dans le sang circulant d'énormes cellules ayant les caractères classiquement attribués aux mégacaryoblastes (ou aux mégacaryocytes jeunes). A mesure que la maladie progresse — et cette progression est rapide puisque l'évolution totale ne s'étend pas sur plus d'un mois — ces cellules se font de plus en plus rares et sont remplacées, si l'on peut dire, par des myéloblastes atypiques. Si le sang n'avait été examiné que la veille de la mort, jamais la présence de mégacaryocytes n'eût été soupçonnée et le diagnostic eût été celui de leucose aiguë myéloblastique. Mais ces mégacaryocytes jeunes et atypi-

ques qui ont disparu du sang, on les retrouve, intimement associés aux myéloblastes, dans tous les organes soumis à la vérification anatomique. Moelle osseuse, rate, foie, ganglions, poumons, amygdales sont littéralement farcis par ces deux catégories de cellules, également atypiques.

En 1939, BAMFORTH et KENDALL présentent l'histoire d'une femme de 45 ans traitée depuis plusieurs années pour leucémie myéloïde chronique (irradiation splénique). Le fait saillant de l'observation est la survenue d'une paraplégie avec atteinte des fonctions motrices et sensitives, puis des sphincters. En très peu de jours une vaste escarre sacrée apparaît et la malade meurt dans le tableau de la grande infection urinaire. A l'autopsie l'on constate dans la moelle osseuse et dans la rate une véritable pullulation des mégacaryocytes, de myéloblastes et de « cellules intermédiaires entre ces deux types ». Ces cellules constituent l'essentiel des ganglions lymphatiques et de la masse extra-durale ayant provoqué la constitution de la paraplégie.

Egalement en 1939, ESSBACH rapporte l'observation d'une femme de 59 ans, ancienne spécifique, qui ne présente à l'examen clinique qu'une pâleur intense, accompagnée d'un syndrome toxi-infectieux sévère. L'hémogramme s'établit comme suit : G.R. 1 900 000, G.B. 7 200 (blastes 35 %). On porte alors le diagnostic d'anémie pernicieuse (sic). A l'autopsie l'on constate la présence, au sein de tous les organes, de mégacaryocytes typiques et atypiques, accompagnés de cellules très jeunes, probablement réticulaires.

En 1948, Mc DONALD et HAMRICK publient l'histoire assez extraordinaire d'un acteur de cinéma âgé de 66 ans qui, après quelques épisodes de fatigabilité simple, est hospitalisé pour insuffisance cardiaque aiguë. L'hémo-

gramme fournit les chiffres suivants : G.R. : 1 930 000 ; G.B. : 5 900 (blastes 19, promyélocytes et myélocytes 5). Plaquettes 78 000. Le myélogramme montre une moelle riche avec présence d'un grand nombre de mégacaryocytes, pour la plupart atypiques ou très jeunes, le pourcentage des éléments adultes n'étant que de 8 %. Il ne tarde pas à présenter un grand syndrome hémorragique avec purpura généralisé et hémorragie digestive massive qui l'emporte. A l'autopsie, le fait saillant est l'infiltration massive de tous les organes par des cellules réticulaires et des mégacaryocytes jeunes et atypiques. Dans leurs commentaires les auteurs insistent sur les faits anatomo-cliniques négatifs de cette superbe observation : absence d'augmentation de volume de la rate, du foie ou des ganglions, absence d'ostéosclérose ou de myélofibrose, absence de toute affection sanguine (en particulier de leucémie myéloïde chronique) dans les antécédents.

Parmi les cas publiés par HARDISTY en 1955, sous l'étiquette « thrombocythémie hémorragique », le cas 5 nous semble digne de figurer parmi les mégacaryocytoses malignes. Il s'agissait d'une femme de 73 ans ayant présenté depuis 8 ans des épisodes hémorragiques variés : 3 hémoptysies, une petite hématémèse avec meloena, de nombreuses epistaxis, un continuel saignotement gingival. Examen clinique négatif. Formule blanche et formule rouge sont normales. Par contre existe une hyperplaquettose énorme, oscillant entre 1 450 000 et 2 580 000 éléments. Le myélogramme ne montre, en dehors d'un nombre très élevé de mégacaryocytes, rien d'anormal. La malade meurt subitement et l'autopsie montre, outre l'existence d'une embolie pulmonaire massive, une infiltration mégacaryocytaire de la moelle osseuse et de la rate qui est nettement augmentée de colume (360 gm).

En 1956, GUICHARD, FAYOLLE, ALEX et REVOL ont

présenté sous le nom de leucémie à plaquettes, une très belle observation anatomo-clinique de mégacaryocytose maligne. Il s'agit d'un homme de 72 ans, présentant une hépato-splénomégalie sans adénomégalie. Hémogramme: G.R. 3 780 000, G.B. 37 000 (neucrophilie à plus de 90 %, avec 5 myélocytes et 6 érythroblastes pour 100 éléments blancs). Plaquettes 1 680 000 (il n'a pas été vu de mégacaryocytes dans le sang circulant). Le myélogramme montre essentiellement une abondance extrême de mégacaryocytes (6 %) ainsi que d'épais nuages de plaquettes traversant le frottis tout entier. A l'autopsie, le foie et la rate sont très gros, pesant respectivement 2 900 et 1 850 gm. Les os sont décalcifiés et de consistance mollasse. A l'examen microscopique, os, rate, foie et ganglions sont farcis de mégacaryocytes et de foyers de métaplasie myéloïde.

La même année, AUSTAHEIM rapporte, de façon malheureusement assez succincte, l'histoire d'une femme de 78 ans terrassée par une embolie pulmonaire et n'ayant présenté, pendant les six mois précédents, qu'un certain degré de lassitude avec anorexie et perte pondérale. Peu de temps avant le décès l'hémogramme était le suivant : G.R. 3 500 000, G.B. 3 700 (lymphocytes 49 %), plaquettes 228 000. L'autopsie montre la présence de très nombreux foyers mégacaryocytaires dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Celle-ci est indemne de toute ostéosclérose ou myélofibrose. L'auteur pense qu'il s'agit de leucémie mégacaryocytaire chronique.

En 1957, enfin, CARBONERA, ERIDANI et MACCONE présentent, sous le vocable de « myélose mégacaryocytaire », l'observation anatomo-clinique d'une femme de 69 ans présentant une anémie intense avec hépatosplénomégalie modérée. L'hémogramme montre : G.R. 1 900 000, G.B. 11 000 (quelques myélocytes et quelques érythroblastes).

Le chiffre des plaquettes n'est malheureusement pas publié. La malade meurt assez rapidement d'insuffisance cardio-pulmonaire. L'autopsie montre, au niveau des os, l'absence de fibrose ou de sclérose, mais aussi l'existence d'une mégacaryocytose intense que l'on retrouve dans la grosse rate (1 050 mg) et le foie. A propos de cette observation, les auteurs opposent cette forme de mégacaryocytose à l'ostéomyélosclérose avec mégacaryocytose dont ils apportent également une observation.

Les principaux faits anatomo-cliniques de la littérature sont présentés dans le tableau I.

DONNEES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES									CONSTATATIONS ANATOMIQUES			
AUTEURS	Age sexe	Diagnostic clinique	Splénomégalie	Globules rouges	Globules blancs	Plaquettes	Myélogramme	Moëlle osseuse	Rate	FOIE	GANGLIONS	POUMON	AUTRES ORGANES
V. BOROS & KORENYE (1931)	24 F	Leucémie mégacaryocytaire aigue	++	très diminués	très augmentés. Mégacaryoblastes et myéloblastes	très diminués	non établi	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Infiltrations des amygdales par les mêmes éléments
BALFORTH et KENDALL (1939)	45 F	Leucémie myéloïde chronique	++++	Diminués	très augmentés Miélocyte	?	non établi	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Normaux	Tumeurs intrarachidienne ayant causé une paraplégie Mégacaryocytose et myéloblastose
ESSBACH (1939)	59 F	Anémie pernicieuse	0	très diminués	Nombre normal mais 39% de blastes	?	non établi	Mégacaryocytes + cellules réticulaires	Mégacaryocytes + cellules réticulaires	Mégacaryocytes + cellules réticulaires	Mégacaryocytes + cellules réticulaires	Mégacaryocytes + cellules réticulaires	
Mc DONALD & NAMBRICK	66 N	Leucémie mégacaryocytaire aigue	0	très diminués	Diminués présence de blastes	Très diminués	Hyperplasie généralisée surtout mégacaryocytaire	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose + cellules réticulaires	Mégacaryocytose + cellules réticulaires	Mégacaryocytose + cellules réticulaires	Mégacaryocytose + cellules réticulaires	Infiltration de tous les organes (y compris la muqueuse digestive) par les mégacaryocytoses
HARDISTY Cas 5 (1955)	73 F	Thrombocythémie	+	Normaux	Normal	Très augmentées	Hyperplasie Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	Métaplasie myéloïde et mégacaryocytaire	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Normaux	Embolie pulmonaire massive	
GUICHARD FAYOLLE ALEX et REVOL (1956)	72 M	Leucémie à plaquettes	++++	diminués	Augmentés Myélocytose étérythroblastose discrète	Très augmentées	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Thrombi plaquettaires	Thrombi plaquettaires sans mégacaryocytes
AUSTAREHEIM (1956)	78 F	Embolie pulmonaire	0	diminués	Normaux lymphocytose relative	Normales	Normales	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose	
CARBONEPA ERIDANI & MACCONE (1957)	69 I	Anémie splénique	++++	diminués	Augmentés quelques éléments myéloïdes	?	Pas de moelle sur le frotin	Mégacaryocytose et érythroblastose	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Mégacaryocytose et métaplasie myéloïde	Normaux	Normaux	
GELIN et WASSERMAN Cas 1 (1959)	62 M	Anémie post-polyglobulique	++++	Très diminués	Augmentés quelques blastes	Normales	Moelle assez pauvre. Prédominance série myéloïde	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose	Mégacaryocytose et myéloblastose
GELIN et WASSERMAN Cas 2 (1959)	55 M	Anémie splastique leucose aigue	+	Très diminués	Diminués	Très diminuées	Moelle pauvre avec blastes	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Mégacaryocytose et myéloblastose	Normaux	

VISAGE ET PLACE POSOLOGIQUE DE LA MEGACARYOCYTOSE MALIGNE

La confrontation des données de la littérature conduit à s'interroger tout d'abord sur l'existence de la mégacaryocytose maligne en tant qu'entité anatomo-clinique et, si la réponse à cette question est affirmative, à tenter de situer cette entité parmi les autres proliférations des tissus sanguins ou sanguiformateurs. Ces deux problèmes, problème des critères et problème des frontières, entraînent dans leur sillage une question, bien ancienne et bien difficile, celle du destin du mégacaryocyte.

Le problème des critères

1. *Les critères cliniques.* — Si l'on analyse les données de l'examen clinique (signes et symptômes) l'on arrive à la classification suivante, en exceptant, bien entendu, des manifestations aussi peu significatives que fatigabilité, pâleur ou mouvement fébrile :

— Splénomégalie : 60 % ;
— Hépatomégalie : 40 % ;
— Hémorragies : 40 % ;
— Thromboses : 30 % ;

— Adénomégalie : 20 %.

Ces signes et symptômesn'ont, de toute évidence, rien de caractéristique, du moins dans le cadre des affections sanguines. En d'autres termes, il n'existe pas de critère clinique.

2. *Les critères hématologiques.* — En ce qui concerne l'hémogramme – et plus précisément la numération globulaire — l'on obtient les pourcentages suivants :

— globules rouges diminués : 90 % ;
— globules rouges normaux : 10 % ;
— globules rouges augmentés : 0 % ;
— globules blancs normaux : 30 % ;
— globules blancs diminués : 20 % ;
— globules blancs augmentés : 50 % ;
— plaquettes diminuées : 44 % ;
— plaquettes normales : 28 % ;
— plaquettes augmentées : 28 %.

Quant à la présence d'éléments myéloïdes, elle se retrouve, de façon la plus souvent discrète (moins de 10 %), dans 90 % des observations.

En somme, l'hémogramme permet de poser le diagnostic de syndromemyéloprolifératif, mais non celui de mégacaryocytose maligne. Il convient d'insister sur l'absence de valeur du chiffre des plaquettes, puisque la mégacaryocytose maligne s'accompagne plus souvent de diminution que d'augmentation de leur nombre et que d'autre part des hyperplaquettoses massives peuvent s'observer en dehors des proliférations malignes et même de tout état morbide.

Quant au myélogramme, il n'est pas aussi révélateur

qu'on eût pu le penser puisque, dans les 5 cas où il a été établi, une hyperplasie mégacaryocytaire véritable n'a été notée que dans 60 % des cas.

En résumé, aucun critère hématologique ne peut être retenu.

3. *Les critères anatomiques.* — Là, par contre, l'hésitation n'est plus permise. Les organes hématopoïétiques, et souvent d'autres, sont truffés de mégacaryocytes toujours mêlés à des élément myéloïdes, en général très jeunes. Les poumons contiennent un nombre exagéré de mégacaryocytes (l'on sait, grâce à SHARNOFF et KIM, que les poumons normaux contiennent de 1 à 3 mégacaryocytes par centimètre carré de section histologique) dans 70 % des observations. D'autres organes sont intéressés dans 50 % des cas.

Par ailleurs, et cette observation négative est capitale, il n'existe jamais d'ostéosclérose ni de myélofibrose véritable. Au contraire, dans le cas de GUICHARD, la charpente osseuse était raréfiée et mollasse.

En résumé, la mégacaryocytose maligne est surtout définie sur le plan anatomique. L'investigation clinique (sauf, bien entendu, si elle fait appel à la biopsie, mais n'oublions pas que dans près de la moitié des cas existe une thrombocytopénie qui contre-indique toute biopsie) ne peut aller plus loin que le diagnostic de syndrome myéloprolifératif.

LE PROBLÈME DES FRONTIÈRES

On sait que la présence de foyers mégacaryocytaires peut s'observer dans d'autres affections dites myéloprolifératives. Mais ces états diffèrent toujours, par quelque côté, de la mégacaryocytose maligne véritable.

C'est ainsi que la polycythémie vraie (maladie de Vaquez) s'accompagne assez souvent, en particulier au début de son évolution, d'hyperplaquettose, et WASSERMAN et BASSEN ont obtenu, chez 131 polycythémiques, un chiffre moyen de 82 mégacaryocytes par mm^3 de moelle osseuse, la densité normale ne dépassant pas 60. Mais le contexte anatomique et clinique est tout différent, l'évolution également.

La leucémie myéloïde chronique, peut, elle aussi, comporter une composante hyperplaquettaire, du moins au début de son évolution, lorsque la moelle tout entière est fouettée par le stimulus leucémique, mais l'aspect clinique, l'évolution surtout, sont différents. A l'examen nécropsique, l'infiltration mégacaryocytaire est infiniment plus discrète, noyée dans le flot des éléments myéloïdes de tout âge.

Egalement, après splénectomie, une hyperplaquettose avec pullulation de mégacaryocytes peut s'observer. Mais ces sujets sont en général asymptomatiques et l'examen anatomique ne montre chez eux aucun stigmate de malignité.

Surtout la myélofibrose s'accompagne de métaplasie myéloïde avec mégacaryocytose. Ce fait a frappé les observateurs à un tel point que FAVRE, CROIZAT et GUICHARD l'ont baptisée, en 1934, myélose aleucémique mégacaryocytaire. Mais, selon ANDREASEN, cette mégacaryocytose n'est vraiment nette que dans moins d'un quart des cas. Et surtout il existe un degré très important de fibrose et même de sclérose qui manque dans la mégacaryocytose maligne.

Enfin, la thrombocytose essentielle, affection extrêmement rare et même discutée (Mc CABE et al.), n'a jamais, dans les seuls cas où une autopsie a été pratiquée,

montré une infiltration globale de l'organisme par les mégacaryocytes (WASSERMAN, VROMAN et GÉLIN).

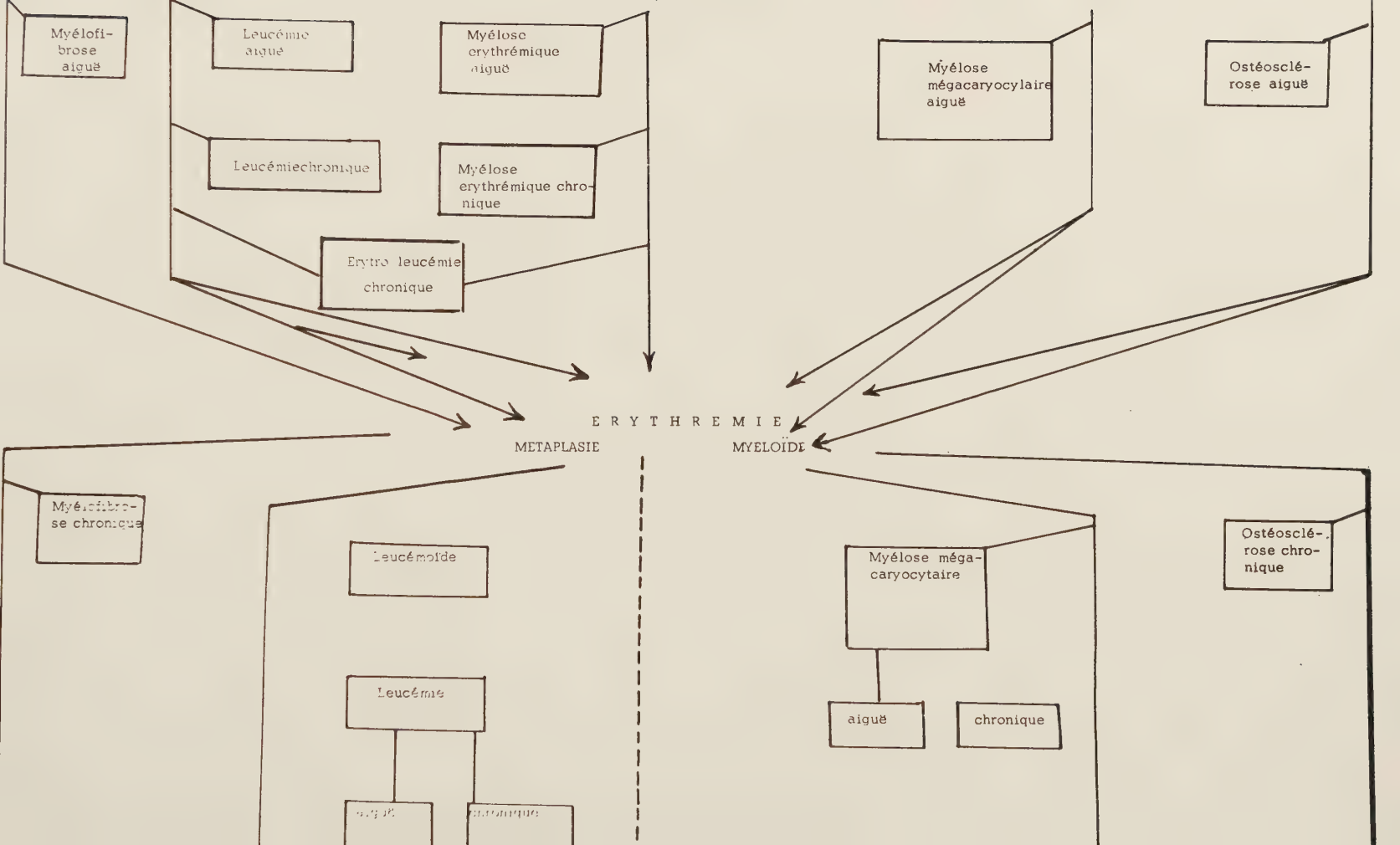
Ceci étant dit, il est indéniable que toutes ces affections ont avec la mégacaryocytose maligne un « air de famille » et qu'entre elles les différences sont davantage de degré que de nature. L'on ignore certes la nature exacte du stimulus provoquant la myéloprolifération. Mais celle-ci est certaine et, dans la myélofibrose, GUICHARD et les lyonnais, confirmés par ANDREASEN, ont bien montré que le processus hématologique (ou réticulaire, le nom importe peu) précède ou accompagne l'altération osseuse. Le vaste groupe des syndromes myéloprolifératifs recèle encore bien des incertitudes quant aux éléments qui le composent, et la conception exposée par « l'école américaine » (WASSERMAN) à propos de la polyglobulie de Vaquez, n'a que la valeur d'un schéma très général (*fig.* 7).

LE PROBLÈME DU MÉGACARYOCYTE

Parmi les nombreuses questions que soulève l'existence d'une telle affection, celles concernant l'histogénèse de la prolifération et le destin, normal ou pathologique, de la lignée mégacaryocytaire nous paraissent mériter une place privilégiée. Ces questions peuvent s'énoncer d'ela façon suivante :

— est-ce vraiment un mégacaryocyte, cette cellule géante que l'on trouve un peu partout, mais surtout dans les organes sanguiformateurs ?

— si oui, comment se fait-il qu'il soit toujours flanqué d'une autre cellule, blaste ou cellule réticulaire ?


Myélofibrose aiguë
Leucémie aiguë
Myélose erythrémique aiguë
Leucémiechronique
Myélose erythrémique chronique
Erytro leucémie chronique
Myélose mégacaryocylaire aiguë
Ostéosclérose aiguë
ERYTHREMIE
METAPLASIE
MYELOÏDE
Myélofibrose chronique
Leucémoïde
Leucémie
Myélose mégacaryocytaire
aiguë
chronique
Ostéosclérose chronique

1. *Est-ce vraiment un mégacaryocyte ?* — L'on sait que la question a été posée à plusieurs reprises par ROHR à propos de la myélofibrose. Cet auteur estime qu'au cours de cette affection, ce que l'on voit, aussi bien dans la moelle que dans les foyers de métaplasie, ce ne sont pas des mégacaryocytes, mais des cellules géantes d'origine osseuse qu'il dénomme « polycaryocyte », proches parentes des ostéoblastes, ostéoclastes et myéloplaxes. ANDREASEN, abordant lui aussi le problème, ne se croit pas autorisé à lui donner une réponse bien tranchée. A le lire, l'on garde l'impression qu'il s'agit bien de mégacaryocytes, mais qu'il y a une étrange concordance entre l'abondance des mégacaryoytes et celle des cellules réticulaires indifférenciées dans ses cas personnels. Il ajoute : « Ceci pourrait peut-être plaider en faveur de l'interprétation de ROHR », et, plus loin, dans sa description des différents stades de la myélofibrose, il mentionne prudemment « des cellules géantes ressemblant à des mégacaryocytes ».

Il est de fait que la lecture des préparations est parfois malaisée et que l'on a pu hésiter entre le diagnostic de mégacaryocytose et celui de grande cellule réticulaire au vu de tel ou tel élément. Cependant, le fait que dans 2 observations, celle de GUICHARD et celle de HARDISTY, une énorme hyperplaquettose ait été enregistrée, le fait aussi que des hyperplaquettoses notables ou monstrueuses aient été observées très souvent au cours d'autres syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, myélofibrose) nous incite à penser que dans tous ces cas il s'agit de mégacaryocytes vrais, la production ou non de plaquettes étant liée à des facteurs encore inconnus.

2. *Mégacaryocyte et myéloblaste.* — Mais si l'on admet que la mégacaryocytose maligne est l'expression d'une prolifération anarchique des éléments de la lignée mégacaryocytaire normale, l'on est en droit de se demander pourquoi ces éléments ne sont pas les seuls à proliférer (comme les leucoblastes au cours des leucoses aiguës ou les érythroblastes au cours de la maladie de Dr Guglielmo vraie) mais sont au contraire toujours accompagnés d'autres éléments myéloïdes, en général de myéloblastes ?

Dans un mémoire publié au couchant d'une longue carrière scientifique, E. SCHWARZ a fait remarquer que, puisque tout le monde admettait que les mégacaryocytes mûrissent par polyploïdie sans division cytoplasmique (JAPA, KABELITZ, UNDRITZ), il faut bien accepter l'idée que toute multiplication anormale et excessive des mégacaryocytes dans les tissus est le résultat, non de divisions exubérantes ou accélérées, mais d'une différenciation plus active. L'auteur pense que c'est à partir du myéloblaste que se fait normalement la différenciation, ou plus exactement que le myéloblaste représente un type intermédiaire entre la cellule réticulaire primordiale et le mégacaryoblaste.

Sans prendre parti dans un débat dont l'ampleur dépasse de beaucoup les dimensions du présent travail, nous pensons que l'abondance des blastes et des cellules réticulaires dans les organes, est bien troublante. Il est possible après tout que dans quelques cas, à vrai dire exceptionnels, la prolifération anarchique des blastes intéresse plus particulièrement les éléments « préméga-caryoblastiques » et qu'ainsi se trouve réalisée une myélose double, à la fois leucoblastique et mégacaryocytaire, mais présentant au sein des deux lignées les stigmates cliniques et anatomiques de la malignité.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1. Deux observations anatomo-cliniques de mégacaryocytose maligne sont présentées.

2. La littérature consacrée à cette catégorie exceptionnelle de prolifération des tissus sanguiformateurs est analysée et discutée.

3. Des données de la littérature il ressort que la mégacaryocytose maligne, encore que dépourvue de critères cliniques indiscutables, présente une géographie lésionnelle lui conférant une indéniable autonomie, dans le cadre beaucoup plus vaste des syndromes myéloprolifératifs.

4. Certaines conceptions sur les rapports entre myéloblaste et mégacaryocyte sont présentées et discutées à la lumière des faits anatomo-cliniques observés.

Vu : *Le Président,*
GADRAT.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu : *L'Assesseur,*
MONNIER.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 17 avril 1963

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

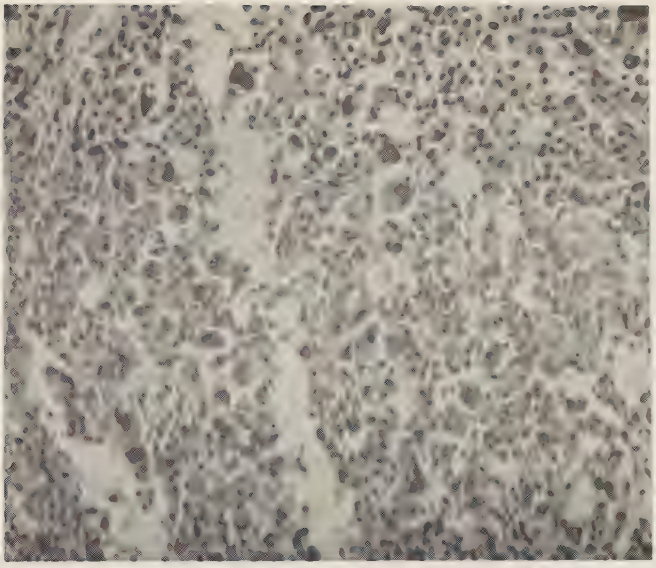


Fig. 1 — Moelle osseuse (Obs. n° 1).

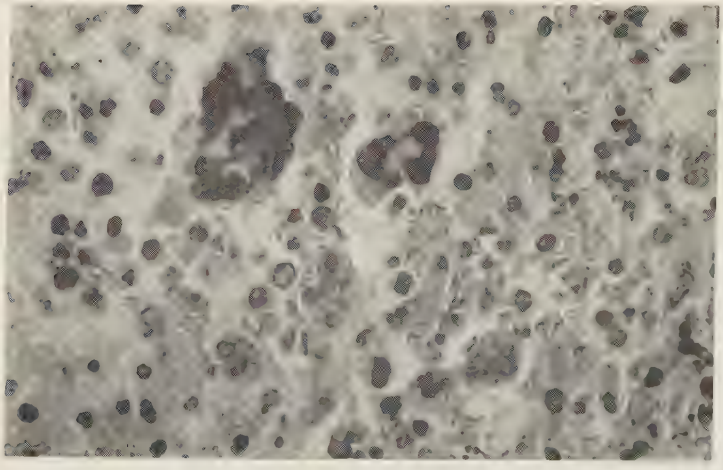


Fig. 2 — [illegible] (Obs. n° 1).

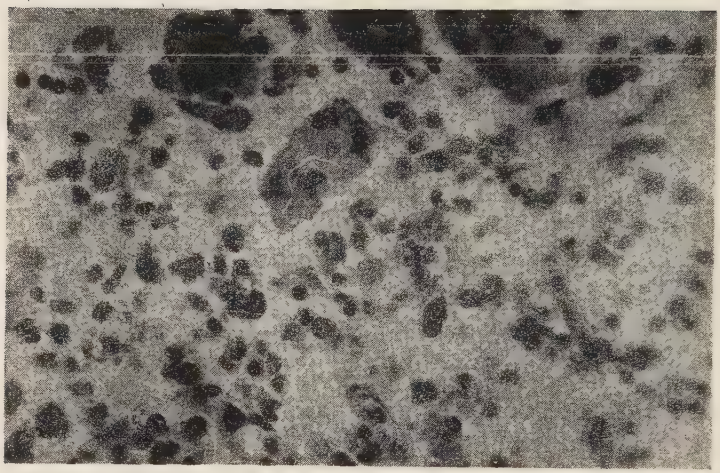


Fig. 3 — Ganglion lymphatique (Obs. n° 1)

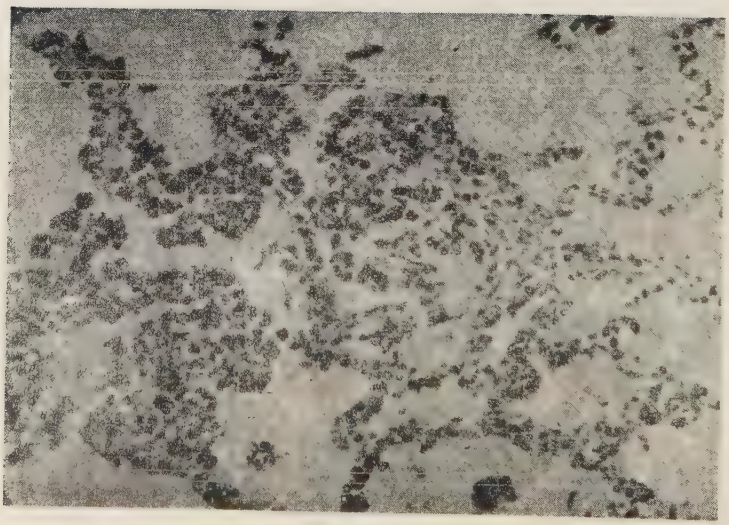


Fig. 4. — Poumon (Obs. n° 1).

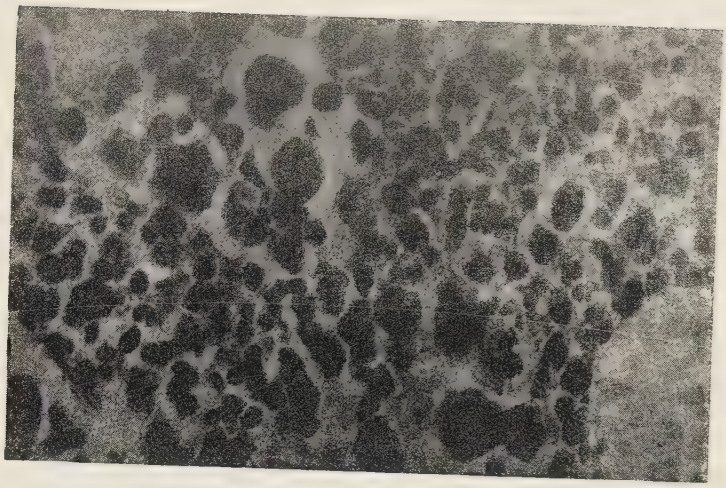


FIG. 5. — Moelle osseuse (Obs. n° 2).

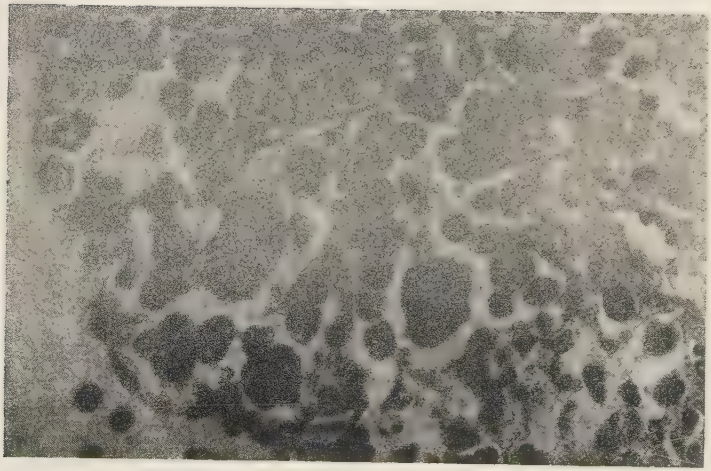


FIG. 6. — Rate (Obs. n° 2).

BIBLIOGRAPHIE

Andreasen (A.P.). — Méylofibrosis. *Mundsgaard*, Copenhagen, 1958.

Arlotti (O.) et la Paglia (S.). — Le thrombocitemie. *Attual*, in *Ematol*, 1958, vol. 2, pp. 397-428, Abruzzini, Roma.

Austareheim (K.). — Chronic megakaryocytic leukemia. *Nord. Med.*, 1956, 55-134.

Bamforth (J.) et Kendall (D.). — A case of megalaryocytic myelosis with paraplegia. *Acta med. scand.*, 1939, 99, 494.

Boros (J.) et Korenyi (A.). — Ueber einen Fall von akuter Megakaryoblastenleukamie. *Z. klin. Med.*, 1931, 118, 697.

Carbonera (P.), Eridani (S.) et Maccone (V.). — Mielosi e osteomielosclerosi megacaryocitiche. *Haematologica*, 1957, 42, 1493-1506.

Di Guglielmo (G.). — Megacariociti et piastrine. *Haematologica*, 1920, 1, 303-332. - Megacariociti nel sangue periferico. *Haematologica*, 1923, 4, 182-205.

Dubinskaia (B.). — Ueber die Riesenzellformen der Myelose. *Virchows Arch.*, 1928, 270, 192-204.

Essbach (H.). — Ueber das Auftreten von Riesenzellen bei Systemerkrankungen des hamatopoietischen Apparates. *Virchows Arch.*, 1939, 303, 706.

Guichard (A.), Fayolle (J.), Alex (R.) et Révol (A.). — La leucémie à plaquettes. *Sang*, 1956, 27, 337-351.

Hardisty (R.M.) et Wolff (H.H.). — Haemorrhagic

thrombocythaemia, *Brit. J. Haemat.*, 1955, 1, 390-405.

HEMMELER (G.). — Leucémie mégacaryocytaire avec thrombacythémie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1948, 78, 976.

JAPA (J.). — Morphology and development of the megakaryocytes. *Brit. J. exp. Path.*, 1943, 24, 73.

KAPELITZ (H.J.). — Die Polykaryocyten des Knochenmarkes und ihre Beziehungen zur Bildung der Blutplättchen. *Acta haemat.*, 1950, 4, 168.

KLEMPERER (P.). — Giant cell leukemia. *Arch. Path.*, 1934, 18, 286-287.

KOPAC (Z.). - Ueber die Bedeutung der Megakaryozytenleukamie. *Virchows Arch.*, 1943, 310, 660.

KORNER (K.). — Apffallende Riesenzellenbefunde bei akuter Myeloblastenleukamie. *Virchows Arch.*, 1926, 259, 617.

LEBON (J.), MESSERSCHMITT (J.) et CLAUDE (R.). — Une observation de thrombocythémie (leucémie à mégacaryocytes). *Le Sang*, 1957, 28, 239-245.

LEVENE (M.) et LEVENE (C.I.). — Pulmonary platelet thromboembolism. *J. Clin. Path.*, 1957, 10, 200-203.

Mc CABE (W.R.), BIRD (R.M.) et Mc LAUGHLIN (R.A.). - - Is primary thrombocythemia a clinical myth ? *Ann. Intern. Med.*, 1955, 43, 182-190.

Mc DONALD (J.B.) et HAMBRICK (J.G.). — A aute megakaryocytic leukemia. *Arch. intern. Med.*, 1948, 81, 73.

MATTHEUS (H.). — Zur Kenntnis der Riesenzelleukamie. *Beitr. Path. Anath.*, 1938, 101, 189.

MALLARMÉ (J.). — Thrombocythémie au cours d'une panmyélose leucémique aiguë. *Le Sang*, 1957, 28, 236.

MALLARMÉ (J.), FAUVERT (R.) et NICOLO. — Leucémie à mégacaryocytes. *Le Sang*, 1957, 28, 236.

MARCHAL (G.) et DUHAMEL (G.). — La leucémie à mégacaryocytes. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 887.

ROHR (K.). — Funktionelle Knochenmarkspathologie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1945, 75, 773. - Myelofibrose und Osteomyelosklerose. *Acta haemat.*, 1956, 15, 209.

ROSENTHAL (M.C.). — Extra medullary hemopoiesis. Myeloïd metaplasia. *Bull. New Engl. Md. Center*, 1950, 12, 154.

SCHWARZ (E.). — Studies on the megakaryocyte. *Arch. Path.*, 1948, 45, 332. - Further observations on extramedullary megakaryocytoses. *Acta med. scand.*, 1955, 152, suppl. 309.

SHARNOFF (J.G.) et KIM (E.S.). — Evaluation of pulmonary megakaryocytosis. *Arch. Path.*, 1958, 66, 176.

STENSTROM (N.M.). — Three cases of megakaryocytis leukemia. *Acta med. scand.*, suppl. 1950, 246, 234.

UNDRITZ (E.). — Planches d'hématologie. Sandoz.

WASSERMAN (L.R.) et BASSEN (F.). — Polycythémie. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris, 1958.

WASSERMAN (L.R.), VROMAN (L.) et GÉLIN (G.). — Hémorragies et thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle. *Le Sang*, 1958, 29, 560-571.